



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학석사 학위논문

비결핵항산균 폐질환 환자의 체형
및 신체조성과 질환 진행의 연관성

The association between body
morphotype and progression of
nontuberculous mycobacterial
lung disease

2016 년 2 월

서울대학교 대학원

의학과 임상과학

김 수 정

A thesis of the Master' s degree

The association between body
morphotype and progression of
nontuberculous mycobacterial
lung disease

비결핵항산균 폐질환 환자의 체형
및 신체조성과 질환 진행의 연관성

February 2016

The Department of Clinical Medical Sciences

Seoul National University

College of Medicine

Soo Jung Kim

초 록

서론: 이전 연구에서 특징적인 체형과 비결핵항산균 폐질환 발병 사이에 연관성이 있다고 보고된 바 있으나, 질환의 진행과 관련이 있는지 여부는 확실하지 않다. 이 연구의 목적은 비결핵항산균 폐질환의 진행이 체형 및 신체조성과 연관되어 있는지 확인하는 것이다.

방법: 연구 대상자는 2011년 7월부터 2014년 12월까지 서울대학교 병원에서 모집된 전향적 코호트에서 미국감염학회/미국흉부학회가 2007년 발표한 비결핵항산균 폐질환 진단 기준을 만족하는 환자로 정하였고, 과거 치료력이 있는 환자는 제외하였다. 병의 진행은 증상 혹은 방사선학적 악화를 바탕으로 임상 의사가 비결핵항산균 폐질환에 대한 치료를 시작한 것으로 정의하였다. 체형 및 신체조성과 관련된 항목은 생체 전기저항 분석법을 이용하여 측정하였으며, 각 항목을 삼분위수로 나누어 질환 진행과의 연관성을 분석하였다.

결과: 총 150명의 환자가 연구에 포함되었고 이중 47명의 환자에서 비결핵항산균 폐질환 진행이 관찰되었다. 몸무게, 체질량지수, 허리둘레, 엉덩이둘레, 골격근량, 체지방량, 체지방률, 복부지방률에 대하여 단변량 분석을 시행한 결과, 각 항목에서 가장 낮은 삼분위수 군에 속하는 환자가 가장 높은 삼분위수 군에 속하는 환자보다 비결핵항산균 폐질환 진행 위험도가 높았다. 복부지방률이 가장 낮은 삼

분위수에 속하는 환자들의 경우, 흉부 전산화단층촬영에서 관찰된 폐 침범 정도, 공동의 존재, 그리고 혈청 알부민 수치를 보정한 후에도 비결핵항산균 폐질환 진행 위험도가 유의하게 증가한 것이 확인되었다 (HR 2.661, 95% CI 1.122–6.311, P=0.026)

결론: 낮은 복부지방률은 비결핵항산균 폐질환 진행의 독립적인 예측인자이다.

주요어: 비결핵항산균, 체형, 체성분, 체지방

학 번: 2014 - 22199

목 차

초록	i
목차	iii
표 및 그림 목록	iv
서론	1
방법	4
결과	7
고찰	18
참고문헌	23
초록 (영문)	29

표 및 그림 목록

그림 1 비결핵항산균 폐질환 환자에서 병의 누적 진행률.....	7
표 1 비결핵항산균 폐질환 환자의 인구학적 임상적 특성	8
표 2 비결핵항산균 폐질환 환자들의 기저 체형 및 신체조성	11
표 3 객담에서 동정된 비결핵항산균.....	12
표 4 비결핵항산균 폐질환 진행의 예측인자: 단변량 분석.....	14
표 5 비결핵항산균 폐질환 진행의 예측인자: 다변량 분석.....	17

서론

비결핵항산균(nontuberculous mycobacteria)은 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*)과 나병균(*M. leprae*)을 제외한 항산균을 말하며, 비결핵항산균 폐질환이 비결핵항산균 감염증의 90% 이상을 차지하는 가장 흔한 형태이다. 대부분의 비결핵항산균은 자연환경에 널리 분포하고 있으며 병원성이 낮은 균으로, 객담에서 비결핵항산균이 분리되었을 때 오염균 또는 집락균과 폐질환의 병원균과의 구별을 위해서는 정확한 균 동정과 함께 적절한 임상적, 방사선학적, 미생물학적 기준에 따른 진단이 필요하다(1). 진단은 일반적으로 2007년 미국흉부학회와 미국감염학회에서 제안한 진단기준을 따른다(2).

비결핵항산균 폐질환은 전세계적으로 점차 증가하고 있다(2-5). 서울대학교병원에서 시행한 후향적 코호트 연구에서는 비결핵항산균 폐질환으로 진단된 환자가 2002년에는 82명이었으나 2008년에는 133명으로 증가하였다고 보고하였다(3). 비결핵항산균 폐질환의 증가는 비결핵항산균 폐질환에 대한 관심의 증가와 함께 비결핵항산균을 동정 방법의 개선, 민감도가 높은 새로운 분자유전학적 방법의 개발, 고령화, 면역억제제 사용 환자의 증가

등에 기인한다(6).

비결핵항산균 폐질환은 폐결핵과 달리 진단과 동시에 치료를 시작하지 않으며, 각 환자마다 잠재적 위험 및 이익을 고려하여 치료를 결정하게 된다(2). 기존 연구에서는 *M. avium* complex (MAC) 폐질환 환자의 절반 정도에서 치료를 시작하였다고 보고하였다(7, 8). 비결핵항산균 폐질환 환자 중 어떤 환자에서 병이 진행할지 평가하는 것은 쉽지 않으며, 따라서 치료를 결정하기 위해서는 경과를 관찰하는 시기가 필요하다(9, 10). 하지만, 비결핵항산균 폐질환 진행의 예측 인자에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

이전 연구에서 MAC 폐질환 환자의 경우, 초기 흉부 전산화단층촬영에서 공동 혹은 경화의 동반은 병의 진행 및 치료 시작의 독립적인 위험인자라고 보고되었다(7). 또 다른 연구에서는 흉부 전산화단층촬영에서 피하지방층 두께가 얇거나, 침범한 폐분절 개수 많을 경우 영상학적 악화 위험도가 높다고 보고하였다(11). *M. intracellulare* 폐질환 환자들은 객담 도말 검사 양성이거나 섬유공동형 질환인 경우 치료를 시작하는 위험도가 높았다(12).

비결핵항산균 폐질환 환자는 대조군에 비하여 큰 키와 마른 체형과 같은 특징적인 체형을 가진다고 알려져 있다(13). 또한

비결핵항산균 폐질환 환자는 질환이 없는 환자에 비하여 낮은 체질량지수(14, 15), 낮은 체지방량 및 체지방률을 보인다(14). 그러나 비결핵항산균 폐질환 진행이 체형 및 신체조성과 연관성이 있는지에 대해서는 잘 밝혀져 있지 않다. 이 연구의 목적은 비결핵항산균 폐질환 진행의 예측 인자에 대해서 확인하는 것으로, 특히 병의 진행과 체형 및 신체조성과의 연관성을 중점적으로 분석하였다.

방 법

1. 연구 대상자

2011년 7월부터 서울대학교 병원에서 모집을 시작한 비결핵항산균 폐질환 환자의 전향적 코호트에 포함된 환자를 대상으로 연구를 진행하였다(15). 20세 이상이면서 미국흉부학회와 미국감염학회가 2007년 제안한 비결핵항산균 폐질환 진단 기준을 만족하는 환자를 포함하였으며, 모든 환자들은 최소 6개월 간격으로 2회 이상 흉부 단층 촬영을 시행하였다. 코호트에 모집 되기 전 비결핵항산균 폐질환에 대해 치료를 받은 적이 있는 환자들은 제외하였다.

비결핵항산균 폐질환 코호트 임상 시험 등록 번호는 01616745 (www.ClinicalTrials.gov)이며, 모든 환자는 코호트에 등록되기 전 서면으로 사전동의서를 작성하였다.

2. 연구 설계

인구학적, 임상학적, 실험실적, 영상학적 정보를 수집하였다. 키, 몸무게, 체질량지수, 근육량, 체지방량, 체지방률, 복부지방률, 허리둘레, 엉덩이 둘레 등 체형과 신체조성과 관련된 항목은

InBody 720 (Biospace Co, Seoul, Korea) 기계를 이용하여 생체 전기저항 분석법으로 측정하였다. 각 항목은 삼분위수로 나누어 병의 진행과의 연관성을 분석하였다.

병의 침범 정도는 이전 연구에서 고안된 흉부 전산화단층촬영 영상을 기반으로 한 점수 체계 (CT scoring system)를 사용하였다(16). 이 점수 체계는 총점 30점으로 기관지확장증, 세포 세기관지염, 공동, 결절, 그리고 경화 항목을 포함하고 있으며, 침범 정도는 각각을 평가, 점수화하여 모두 더한 값으로 표현된다.

질환의 진행은 진행은 증상 혹은 방사선학적 악화를 바탕으로 임상이가 비결핵항산균 폐질환에 대한 치료를 시작한 것으로 정의하였다. 임상이가 치료가 필요하다고 판단한 경우에는 환자가 치료를 거부하였더라도 질환의 진행을 보이는 환자군에 포함되었다.

이 연구는 서울대학교 병원 기관감사위원회(Institutional Review Board)에서 승인하였으며 헬싱키 선언에 근거한 윤리적 원칙 및 이 기준을 따랐다.

3. 통계 분석

병의 누적 진행률은 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 평가하였다. 비결핵항산균 폐질환 진행의 예측인자를 찾기 위해서, Cox

비례위험모형을 이용하여 각 변수에 대한 단변량 분석을 시행하였다. 단변량 분석에서 P -value <0.2인 공변량만을 포함하여 다변량 분석을 시행하였다. 다중공선성 문제를 해결하기 위하여 후진제거법(stepwise backward elimination method)을 이용한 단계별 변수 선택법으로 분석하였다. 모든 분석은 SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다.

결 과

1. 인구학적 임상적 특성

총 150명의 환자가 연구에 포함되었고 이중 47명의 환자에서 비결핵항산균 폐질환 진행이 관찰되었다. Kaplan-Meier 분석 결과, 1년 진행률과 2년 진행률은 각각 18.2%, 그리고 28.1%였다 (그림 1).

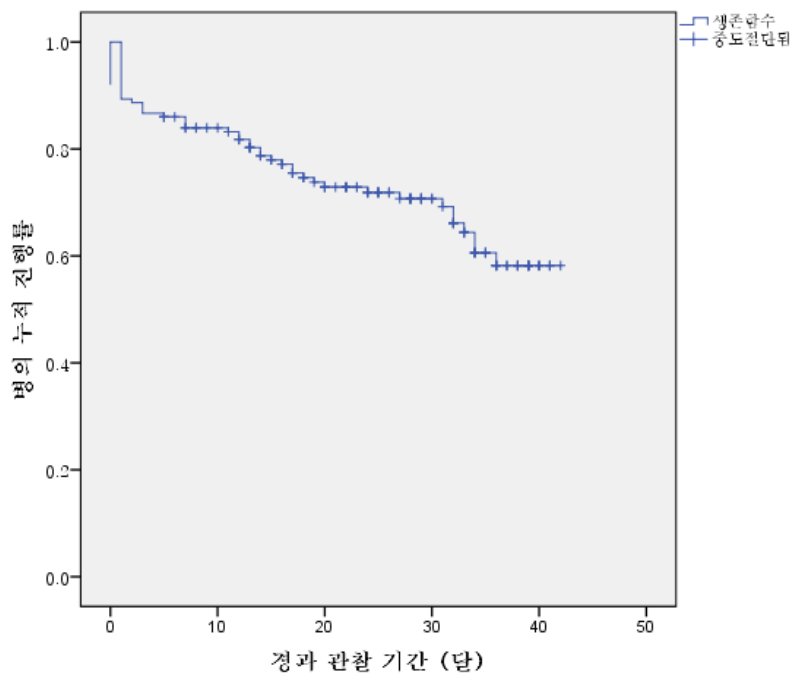


그림 1. 비결핵항산균 폐질환 환자에서 병의 누적 진행률

표 1에서는 연구에 포함된 비결핵항산균 폐질환 환자들의 기저 특징을 기술하였다. 비결핵항산균 폐질환의 진행을 보이는 환자가 진행하지 않는 환자에 비하여 더 젊었으며, St. George's respiratory Questionnaire (SGRQ) 점수가 더 높았고 더 넓은 범위의 병의 침범, 낮은 노력성폐활량 예측치 및 낮은 알부민 수치를 보였다.

표 1. 비결핵항산균 폐질환 환자의 인구학적 임상적 특성

	Total patients (N=150)	Treatment required (N=47)	Treatment not required (N=103)	<i>P</i> - value
Age, years	64 [55–72]	62 [54–68]	66 [56–74]	0.030
Gender, male	92 (61.3)	32 (68.1)	60 (58.3)	0.251
Smoking				0.239
Current	5 (3.3)	2 (4.3)	3 (2.9)	
Formal	35 (23.3)	7 (14.9)	28 (27.2)	
Never	109 (72.7)	38 (80.9)	71 (68.9)	
Unknown	1 (0.7)	0 (0)	1 (1.0)	
Past medical history				
Tuberculosis	55/146 (37.7)	20/44 (45.5)	35/102 (34.3)	0.202
Measles	29/81 (35.8)	7/27 (25.9)	22/54 (40.7)	0.190
Pertussis	7/61 (11.5)	3/22 (13.6)	4/39 (10.3)	0.695
Comorbidity				
COPD	27 (18.8)	6 (12.8)	21 (21.6)	0.200
Asthma	4 (2.8)	0 (0)	4 (4.1)	0.304
DM	14 (9.3)	5 (10.6)	9 (8.7)	0.765

LC	1 (0.7)	0 (0)	1 (1.0)	0.162
CRF	2 (1.3)	0 (0)	2 (1.9)	1.000
RA	8 (5.4)	3 (6.4)	5 (4.9)	0.708
Malignancy	20 (13.3)	4 (8.5)	16 (15.5)	0.241
Organ transplantation	1 (0.7)	0 (0)	1 (1.0)	1.000
GERD	21/142 (14.8)	4/45 (8.9)	17/97 (17.5)	0.177
Sinusitis	34/145 (23.4)	9/44 (20.5)	25/101 (24.8)	0.574
Symptom at initial visit				
Cough	61 (40.7)	23 (48.9)	38 (36.9)	0.164
Sputum	108 (72.0)	35 (74.5)	73 (70.9)	0.649
Dyspnea*	15 (10.0)	3 (6.4)	12 (11.3)	0.392
Hemoptysis	29/149 (19.5)	13 (27.7)	16/102 (15.7)	0.086
PND	43 (28.7)	16 (34.0)	27 (26.2)	0.325
Fever	19 (12.7)	5 (10.6)	14 (13.6)	0.614
Weight loss	17 (11.3)	8 (17.0)	9 (8.7)	0.138
Signs at initial visit				
PND	40 (26.7)	15 (31.9)	25 (24.3)	0.326
Sinus tenderness	5/149 (3.4)	2 (4.3)	3/102 (2.9)	0.651
Abnormal breathing sound	20 (13.3)	9 (19.1)	11 (10.7)	0.157
Crackle	11 (7.3)	4 (8.5)	7 (6.8)	0.741
Wheezing	13 (8.7)	7 (14.9)	6 (5.8)	0.113
Anxiety †	29 (19.3)	11 (23.4)	18 (17.5)	0.394
Depression †	41 (27.3)	16 (34.0)	25 (24.3)	0.213
SGRQ	21.2 [11.3–35.2]	24.4 [12.7–44.1]	19.8 [10.3–30.6]	0.011
Chest CT score	10 [7–13]	13 [8–15]	9 [7–12]	<0.001
Presence of Cavity	37 (24.7)	24 (51.1)	13 (12.6)	<0.001

PNS X-ray †	5 (3.4)	2 (4.3)	3 (2.9)	0.720
Spirometry				
FVC, L	2.83 [2.32– 3.42]	2.54 [2.23– 3.16]	2.97 [2.36– 3.48]	0.032
FVC, %	93 [81–101]	88 [79–95]	94 [82–106]	0.005
FEV ₁ , L	2.09 [1.76– 2.48]	2.11 [1.77– 2.38]	2.08 [1.73– 2.51]	0.532
FEV ₁ , %	97 [82–110]	93 [82–105]	99 [81–113]	0.205
Cholesterol, mg/dL	182 [161– 204]	178 [146– 202]	183 [167– 205]	0.229
Albumin, g/dL	4.3 [4.0–4.4]	4.2 [4.0–4.4]	4.3 [4.1–4.5]	0.031
1 st positive				
NTM culture– enroll, years	0 [0–2]	0 [0–1]	0 [0–1]	0.616

Data presented as mean \pm SD, or median [interquartile range]

* Dyspnea was defined as modified Medical Research Council score ≥ 2

† Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), same or higher than 8

‡ PNS X-ray > air–fluid level

COPD = chronic obstructive pulmonary disease; DM = Diabetes mellitus; LC = liver cirrhosis; CRF = chronic renal failure; RA = rheumatoid arthritis; GERD = gastroesophageal reflux disease; PND = Postnasal drip; SGRQ = St. George' s respiratory Questionnaire; CT = computed tomography; FVC = forced vital capacity; FEV₁ = forced expiratory volume in 1 second

2. 체형 및 신체 조성

기저 체형 및 신체조성에 대하여 표 2에 정리하였다. 비결핵항산균 폐질환 진행을 보이지 않는 환자와 비교하였을 때, 병의 진행을 보이는 환자는 몸무게가 더 적었으며 체질량지수는 더 낮았다. 허리 둘레와 엉덩이 둘레는 더 작았으며, 골격근량, 체지방량은 더

적었고, 체지방률, 복부지방률도 더 낮았다.

표 2. 비결핵항산균 폐질환 환자들의 기저 체형 및 신체조성

	Total patients (N=150)	Treatment required (N=47)	Treatment not required (N=103)	<i>P</i> - value
Height, cm	160.4 [155.0– 167.2]	159.0 [154.0– 167.1]	162.0 [156.4– 167.3]	0.227
Weight, kg	54.1 [49.1– 60.0]	51.0 [45.0– 57.0]	55.5 [50.0– 61.8]	0.002
BMI, kg/m ²	21.1 [19.3– 22.8]	19.9 [18.5– 21.7]	21.6 [19.8– 23.2]	0.003
Waist, cm	76.0 [70.0– 83.0] (n=128)	72.0 [67.0– 82.0] (n=39)	77.0 [72.0– 85.0] (n=89)	0.008
Hip, cm	92.0 [89.0– 97.0] (n=128)	90.0 [88.0– 92.0] (n=39)	93.0 [90.0– 97.0] (n=89)	0.004
Skeletal muscle mass, kg	21.3 [19.0– 24.4] (n=128)	19.9 [17.3– 22.5] (n=39)	21.9 [19.6– 24.7] (n=89)	0.015
Body fat, kg	13.5 [10.1– 17.4] (n=128)	12.0 [9.1– 13.8] (n=39)	14.9 [11.0– 18.5] (n=89)	0.003
Body fat percentage, %	25.2 [20.2– 30.4] (n=128)	23.8 [18.6– 26.0] (n=39)	27.1 [20.4– 31.0] (n=89)	0.044
Abdominal fat ratio, %	0.86 [0.83– 0.91] (n=128)	0.85 [0.81– 0.87] (n=39)	0.87 [0.83– 0.92] (n=89)	0.004

Data presented as median [interquartile range]

BMI = body mass index

3. 원인 비결핵항산균

동정된 비결핵항산균 중 가장 흔한 것은 *M. avium* (34 명, 22.7%)이었으며 *M. intracellulare* (27명, 18.0%)가 그 다음으로 많았다(표 3). 추적 관찰 기간 동안 절반 이상의 환자에서 두 종류 이상의 비결핵항산균이 동정되었다. 그 중 *M. intracellulare* 폐질환 환자에서 통계적으로 유의하게 치료를 시작한 환자 비율이 높았다.

표 3. 객담에서 동정된 비결핵항산균

Species	Total patients (N=150)	Treatment required (N=47)	Treatment not required (N=103)	P-value
MAC				
<i>M. avium</i>	34 (22.7)	8 (17)	26 (25.2)	0.265
<i>M. intracellulare</i>	27 (18.0)	14 (29.8)	13 (12.6)	0.011
Mixed	9 (6.0)	2 (4.3)	7 (6.8)	0.720
MAC and others*	23 (15.3)	5 (10.6)	18 (17.5)	0.281
<i>M. abscessus</i> complex				
<i>M. abscessus sens stricto</i>	3 (2.0)	3 (2.9)	0 (0)	0.552
<i>M. massiliense</i>	6 (4.0)	1 (2.1)	5 (4.9)	0.666
Mixed	12 (8.0)	3 (6.4)	9 (8.7)	0.754
<i>M. abscessus</i> complex and others†	4 (2.7)	1 (2.1)	3 (2.9)	0.628
MAC and <i>M. abscessus</i>	20 (13.3)	10 (21.3)	10 (9.7)	0.053

complex

MAC, <i>M. abscessus</i>	10 (6.7)	3 (6.4)	7 (6.8)	1.000
complex and others †				
<i>M. chimaera</i>	1 (0.7)	0 (0)	1 (1.0)	1.000
Multiple species other				
than MAC and <i>M. abscessus</i> complex §	1 (0.7)	0 (0)	1 (1.0)	1.000

Data presented as n (%)

* Others: *M. chimaera* (4 patients), *M. conceptionense* (3 patients), *M. fortuitum* (2 patients), *M. gordonae* (2 patient), *M. chitae* (1 patient), *M. duvalii* (1 patient), *M. kansasii* (1 patient), *M. kumamotonense* (1 patient), *M. mageritense* (1 patient), *M. mucogenicum* (1 patient), *M. peregrinum* (1 patient), *M. porcinum* (1 patient), *M. terrae* (1 patient), *M. yongonense* (1 patient), *M. fortuitum* + *M. kansasii* (1 patient), *M. chimaera* + *M. peregrinum* (1 patient)

† Others: *M. conceptionense* (1 patient), *M. fortuitum* (1 patient), *M. gordonae* (1 patient), *M. yongonense* (1 patient)

‡ Others: *M. fortuitum* (3 patient), *M. mageritense* (2 patients), *M. gordonae* (1 patient), *M. iranicum* (1 patient), *M. kansasii* (1 patient), *M. lentiflavum* (1 patient), *M. peregrinum* (1 patient)

§ *M. gordonae* + *M. kyorinense*

MAC = *Mycobacterium avium* complex

4. 질환 진행과 연관된 인자

1) 단변량 분석

비결핵항산균 폐질환 진행의 예측인자를 확인하기 위하여 단변량 분석을 시행하였다. 그 결과 몸무게, 체질량지수, 허리둘레, 엉덩이둘레, 골격근량, 체지방량, 복부지방률 모두 가장 낮은 삼분위수에 해당하는 수치를 가지는 환자가 비결핵항산균 폐질환

진행 위험도가 높았다. 그 외 흉부 전산화단층촬영 영상에서 공동 및 경화가 있는 경우, 콜레스테롤 160mg/dL 미만, 알부민 3.5g/dL 미만, 노력성폐활량 예측치 80% 미만은 병의 진행의 예측인자였다.

표 4. 비결핵항산균 폐질환 진행의 예측인자: 단변량 분석

	Unadjusted HR	95% CI	<i>P</i> - value
Age, years			
Q1 [under 55, n=31]	1		0.219
Q2 [55-64, n=40]	0.990	0.463-2.160	0.979
Q3 [64-72, n=36]	1.052	0.480-2.309	0.899
Q4 [over 72, n=43]	0.429	0.169-1.089	0.075
Gender			
Male	1		
Female	1.351	0.731-2.496	0.337
1 st positive NTM culture- enroll, years			
< 1	1		
≥ 1	1.166	0.657-2.071	0.599
SGRQ			
< 25	1		
≥ 25	1.562	0.875-2.789	0.132
Disease extent on chest CT			
X	1		
X+1	1.211	1.123-1.306	<0.001
Cavity on chest CT			
Absent	1		
Present	3.750	2.086-6.739	<0.001
Cholesterol, mg/dL			

≥ 200	1		0.089
180–200	0.870	0.364–2.077	0.753
160–180	0.939	0.393–2.246	0.887
< 160	2.054	1.005–4.199	0.048
Albumin, g/dL			
≥ 3.5	1		
< 3.5	8.942	3.097–25.818	<0.001
FVC, %			
≥ 80	1		
< 80	1.974	1.049–3.715	0.035
Height, cm			
High [over 165, n=48]	1		0.840
Middle [157–165, n=55]	1.126	0.547–2.319	0.748
Low [under 157, n=47]	1.243	0.604–2.562	0.555
Weight, kg			
High [over 59, n=49]	1		0.015
Middle [50–59, n=55]	1.935	0.861–4.347	0.110
Low [under 50, n=46]	3.146	1.437–6.885	0.004
BMI, kg/m ²			
High [over 22, n=52]	1		0.005
Middle [20–22, n=44]	1.619	0.669–3.752	0.261
Low [under 20, n=54]	3.211	1.538–6.705	0.002
Waist, cm			
High [over 80, n=50]	1		0.070
Middle [72–80, n=41]	1.082	0.467–2.507	0.853
Low [under 72, n=37]	2.183	1.041–4.575	0.039
Hip, cm			
High [over 95, n=45]	1		0.110
Middle [90–95, n=48]	2.062	0.890–4.780	0.092
Low [under 90, n=35]	2.485	1.041–5.929	0.040
Skeletal muscle mass, kg			
High [over 23, n=41]	1		0.034
Middle [20–23, n=43]	1.068	0.434–2.629	0.886

Low [under 20, n=44]	2.382	1.083–5.242	0.031
Body fat, kg			
High [over 16, n=43]	1		0.041
Middle [11.5–16, n=42]	2.565	1.045–6.300	0.040
Low [under 11.5, n=43]	3.068	1.270–7.409	0.013
Body fat percentage, %			
High [over 29, n=42]	1		0.076
Middle [22.5–29, n=40]	2.545	1.037–6.246	0.041
Low [under 22.5, n=46]	2.609	1.081–6.296	0.033
Abdominal fat ratio			
Low [under 0.84, n=38]	1		0.031
Middle [0.84–0.88, n=39]	2.342	1.024–5.356	0.044
High [over 0.88, n=51]	2.987	1.302–6.851	0.010

HR = hazard ratio; CI = confidence interval; SGRQ = St. George' s respiratory Questionnaire; BMI = body mass index; FVC = forced vital capacity

2) 다변량 분석

흉부 전산화단층촬영에서 폐 침범 정도, 공동의 존재, 알부민 3.5g/dL 미만으로 보정하여 다변량 분석을 시행한 결과, 복부지방률이 가장 낮은 삼분위수 군에 속하는 환자에서 병의 진행 위험도는 여전히 높았다 (HR 2.661, 95% CI 1.122–6.311, P=0.026) (표 5).

표 5. 비결핵항산균 폐질환 진행의 예측인자: 다변량 분석

	Adjusted HR	95% CI	<i>P</i> - value
Abdominal fat ratio			
High [over 0.88, n=51]	1		
Middle [0.84–0.88, n=39]	2.371	0.983–5.722	0.055
Low [under 0.84, n=38]	2.661	1.122–6.311	0.026
Albumin, g/dL			
≥3.5	1		
<3.5	5.401	1.391–10.971	0.015
Disease extent on chest CT			
X	1		
X+1	1.132	1.019–1.257	0.021
Cavity on chest CT			
Absent	1		
Present	2.451	1.078–5.574	0.032

HR = hazard ratio; CI = confidence interval; CT = computed tomography

고 찰

비결핵항산균 폐질환의 발생과 특정 체형 사이에 연관성이 있다는 사실은 이전 연구를 통해 보고되었는데, 비결핵항산균 폐질환 환자는 대조군에 비하여 키가 크고 마른 체형을 가진다(13). 그 외 여러 연구를 통하여 비결핵항산균 폐질환 환자는 질환이 없는 환자에 비하여 유의하게 낮은 체질량지수, 낮은 체지방률, 적은 체지방량, 그리고 적은 피하지방을 가진다고 알려졌다(13, 14, 17). 그러나 체형 및 신체조성이 비결핵항산균 폐질환 진행과 연관성이 있는지에 대해서는 잘 연구된 바 없다. 이 연구를 통해 체형과 신체조성이 비결핵항산균 폐질환의 발생 연관이 있다는 사실을 재확인하였고, 낮은 복부지방률이 비결핵항산균 폐질환 진행의 예측인자임을 확인하였다.

비결핵항산균 폐질환 진행의 예측인자에 대한 연구는 이전에도 이루어진 적이 있다. 고 등(12)은 *M. intracellulare* 폐질환에서 객담도말 양성이거나, 섬유 공동형 폐질환이 있는 환자에서 치료를 더 많이 시작한다고 보고하였다. 또 다른 연구에서는 흉부 전산화단층촬영에서 공동이나 경화가 존재할 경우 병이 진행할 위험도가 높다고 보고하였다(7). 그러나 체형 혹은 신체조성과

비결핵항산균 폐질환 진행이 연관성이 있는지에 대해서는 잘 연구되어 있지 않다. 김 등(11)이 시행한 연구에서 흉부 전산화단층촬영에서 얇은 피하지방층이 MAC 폐질환의 영상학적 악화의 위험인자라는 보고가 체형 및 신체조성과 비결핵항산균 폐질환 진행과의 연관성에 대한 유일한 보고이다.

우리가 아는 범위 내에서, 이 연구는 체형 및 신체조성과 비결핵항산균 폐질환 진행 사이의 연관성을 종합적으로 분석한 첫 번째 전향적 코호트 연구이다. 이 연구는 비결핵항산균 폐질환에서 체형 및 골격근량, 체지방량, 체지방률, 그리고 복부지방률 등 신체조성이 병의 진행과 연관이 있다는 것을 확인하였다.

체형과 신체조성이 어떤 기전으로 비결핵항산균 폐질환 진행과 연관되어 있는지는 잘 밝혀져 있지는 않다. 최근 연구를 통하여 지방조직(adipose tissue)이 염증 반응 및 면역 반응에 관여한다는 것이 알려졌는데, 지방조직은 leptin과 adiponectin과 같은 여러 종류의 전염증성 인자(proinflammatory factor)와 항염증성 인자(anti-inflammatory factor)를 분비한다(18). Tasaka 등(19)은 혈청 adiponectin이 체질량지수와 역상관관계를 가지며, MAC 폐질환 환자에서 상승해 있다고 보고하였다. 이들은 adiponectin이 부적절하게 분비되어 비결핵항산균 폐질환의

병태생리에 중요한 역할을 할 것이라고 제안하였다. Kartalija 등(14)은 체지방과 leptin, 그리고 adiponectin의 정상적인 관계가 비결핵항산균 폐질환 환자에서는 관찰되지 않는다고 보고하였다. 이 연구에서는 비결핵항산균 폐질환 환자에서 체지방량이 20kg 미만 환자인 경우 대조군에 비하여 높은 leptin 수치와 낮은 adiponectin 수치를 보인다고 보고하였다. 우리 연구에 포함된 코호트 환자의 체지방량 중앙값은 13.5 kg이며, 따라서 leptin과 adiponectin이 부적절하게 작용하여 병의 진행에 영향을 미쳤을 가능성이 있다.

또 다른 설명은 만성적인 열량 소모 과다가 잠재적으로 지방세포와 면역세포를 불안정화 시켜 면역 감시를 약화시킨다는 것이다(20). 비결핵항산균 폐질환 환자 뿐 아니라, 만성폐쇄성폐질환 환자나 결핵성 파괴폐 환자 등 다른 호흡기 질환 환자에서도 낮은 체질지수는 나쁜 결과와 연관이 있다고 보고되었던 바 있다. 만성폐쇄성폐질환 환자에서 체질량지수는 사망률의 예측하는 BODE index의 한 구성요소이다(21). 또한 서울대학교병원에서 시행된 결핵성 파괴폐를 대상으로 한 연구에서 낮은 체질량지수는 급성악화의 독립적인 위험인자였다(22).

체질량지수 및 체지방이 낮은 삼분위수 환자군에서 병의 진행 위험도가 높았던 우리 연구 결과와는 달리, 이전 연구 및

인구통계학적 자료에서는 비만과 호흡기 감염이 연관성이 있음을 시사하는 결과가 보고되었던 바 있다(18, 23). Riquelme 등(24)은 2009년 H1N1 인플루엔자로 인한 입원이 필요한 지역사회 폐렴 환자에서 비만은 사망률을 증가시키는 위험인자라고 보고하였다. 그러나 일반적으로 비만은 체질량지수가 25 kg/m^2 보다 클 때로 정의되며, 우리 연구에 포함된 환자들의 체질량지수 중앙값은 $21.1 [19.3-22.8] \text{ kg/m}^2$ 이었다. 따라서 우리 연구 결과가 비만이 비결핵항산균 폐질환의 보호 인자(protective factor)임을 시사하는 것이라고 보기에는 무리가 있을 수 있겠다.

이 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 우선, 비결핵항산균 폐질환 진행의 정의에 대한 국제적 총의(consensus)가 형성되어 있지 않다. 이전 연구를 살펴보면, 비결핵항산균 폐질환 진행을 정의할 때, 치료를 기준으로 한 연구(12)가 있는 반면, 영상학적 악화를 기준으로 한 연구(11)도 있다. 우리는 병의 진행을 증상 혹은 방사선학적 악화를 바탕으로 임상이가 비결핵항산균 폐질환에 대한 치료를 시작한 것으로 정의하였다. 이는 교란변수로 작용할 위험이 있는데, 임상이가 보다 치료가 용이한 환자에서 치료를 시작하였을 가능성이 있기 때문이다. 예를 들어, 젊은 환자나 비교적 치료가 쉬운 *M. intracellulare* 폐질환 환자에서 치료를 더 많이

시작하였기 때문에, 병의 진행률이 더 높은 것으로 나왔을 가능성이 있다. 따라서 영상학적 악화를 기준으로 비결핵항산균 폐질환 진행을 정의한 추가 연구가 필요하겠다. 다음으로, 환자에 따라 비결핵항산균 폐질환이 실제로 진단된 시기와 코호트에 등록된 시점까지 차이가 있을 수 있다. 이는 환자마다 병이 진행을 평가할 때 실제 경과 관찰 기간이 차이가 있을 수 있다는 문제를 유발할 수 있다. 우리는 이 문제를 해결하기 위하여 처음 비결핵항산균이 동정된 시점부터 코호트에 등록된 시점까지 기간을 확인, 분석하였으며, 그 결과 이 기간이 병이 진행한 환자와 진행하지 않은 환자에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않음을 확인하였다. 마지막으로, 비결핵항산균 각각의 종에 따라 예측인자에 차이를 보이는지 분석하지 않았다.

결론적으로 비결핵항산균 폐질환 진행은 체형과 신체 구성과 연관이 있다. 그 중에서도 복부지방률은 병의 진행의 독립적인 위험인자이다. 추후 영상학적 악화를 기준으로 하여 비결핵항산균 폐질환 진행을 정의하고 그 예측인자를 찾는 후속연구가 필요하며 체형 및 신체 구성이 병의 진행에 영향을 미치는 기전에 대한 연구도 필요하다.

참 고 문 헌

1. Koh W-J. Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease. Journal of the Korean Medical Association. 2011;54(10):1053-8.
2. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(4):367-416.
3. Park YS, Lee CH, Lee SM, Yang SC, Yoo CG, Kim YW, et al. Rapid increase of non-tuberculous mycobacterial lung diseases at a tertiary referral hospital in South Korea. Int J Tuberc Lung Dis. 2010;14(8):1069-71.
4. Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE, Holland SM, Prevots DR. Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in U.S. Medicare beneficiaries. Am J Respir Crit Care Med.

2012;185(8):881–6.

5. Kendall BA, Winthrop KL. Update on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(1):87–94.
6. Daley CL, Griffith DE. Pulmonary non–tuberculous mycobacterial infections. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(6):665–71.
7. Lee G, Lee KS, Moon JW, Koh WJ, Jeong BH, Jeong YJ, et al. Nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. Natural course on serial computed tomographic scans. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(4):299–306.
8. Boyle DP, Zembower TR, Reddy S, Qi C. Comparison of Clinical Features, Virulence, and Relapse among *Mycobacterium avium* Complex Species. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(11):1310–7.
9. Thomson RM, Yew WW. When and how to treat pulmonary non–tuberculous mycobacterial diseases.

Respirology. 2009;14(1):12–26.

10. Johnson MM, Odell JA. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J Thorac Dis.* 2014;6(3):210–20.
11. Kim SJ, Park J, Lee H, Lee YJ, Park JS, Cho YJ, et al. Risk factors for deterioration of nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(6):730–6.
12. Koh WJ, Jeong BH, Jeon K, Lee NY, Lee KS, Woo SY, et al. Clinical significance of the differentiation between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* in *M avium* complex lung disease. *Chest.* 2012;142(6):1482–8.
13. Kim RD, Greenberg DE, Ehrmantraut ME, Guide SV, Ding L, Shea Y, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: prospective study of a distinct preexisting syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(10):1066–74.
14. Kartalija M, Ovrutsky AR, Bryan CL, Pott GB,

- Fantuzzi G, Thomas J, et al. Patients with nontuberculous mycobacterial lung disease exhibit unique body and immune phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(2):197–205.
15. Lee AR, Lee J, Choi SM, Seong MW, Kim SA, Kim M, et al. Phenotypic, immunologic, and clinical characteristics of patients with nontuberculous mycobacterial lung disease in Korea. *BMC Infect Dis*. 2013;13:558.
16. Kim HS, Lee KS, Koh WJ, Jeon K, Lee EJ, Kang H, et al. Serial CT findings of *Mycobacterium massiliense* pulmonary disease compared with *Mycobacterium abscessus* disease after treatment with antibiotic therapy. *Radiology*. 2012;263(1):260–70.
17. Lee SJ, Ryu YJ, Lee JH, Chang JH, Shim SS. The impact of low subcutaneous fat in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Lung*. 2014;192(3):395–401.

18. Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(7):438–46.
19. Tasaka S, Hasegawa N, Nishimura T, Yamasawa W, Kamata H, Shinoda H, et al. Elevated serum adiponectin level in patients with *Mycobacterium avium*–intracellulare complex pulmonary disease. *Respiration.* 2010;79(5):383–7.
20. Nave H, Beutel G, Kielstein JT. Obesity–related immunodeficiency in patients with pandemic influenza H1N1. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(1):14–5.
21. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body–mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350(10):1005–12.
22. Kim SJ, Lee J, Park YS, Lee CH, Lee SM, Yim JJ, et al. Effect of airflow limitation on acute exacerbations in patients with destroyed lungs by tuberculosis. *J*

Korean Med Sci. 2015;30(6):737–42.

23. Genoni G, Prodam F, Marolda A, Giglione E, Demarchi I, Bellone S, et al. Obesity and infection: two sides of one coin. *Eur J Pediatr.* 2014;173(1):25–32.
24. Riquelme R, Jimenez P, Videla AJ, Lopez H, Chalmers J, Singanayagam A, et al. Predicting mortality in hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(4):542–6.

Abstract

Introduction: It has been known that patients with distinctive morphotype were more susceptible to nontuberculous mycobacterial lung disease (NTM-LD). However, there is little data about association between body morphotype and progression of NTM-LD. The objective of the study is to find predictors of progression of NTM-LD focusing on the impact of body morphotype through a prospective cohort study.

Methods: Data of patients with NTM-LD participated in NTM cohort, started at July, 2011 was analyzed. Inclusion criteria were patients with NTM-LD who fulfilled the 2007 American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America guideline. Progression was defined as requirement of initiation of anti-NTM treatment by clinician based on symptomatic and radiologic aggravation. Body morphotype was measured using the bioelectrical impedance analysis.

Results: Among 150 patients, 47 patients showed progression of NTM-LD during study period. Univariate analysis indicated that the lowest tertile of weight, body mass index, waist and hip circumference, skeletal muscle mass, body fat, body fat

percentage or abdominal fat ratio were related to progression of NTM-LD. After adjusting bronchiectasis extent and presence of cavity on chest computed tomography and albumin <3.5g/dL, patients with the lowest tertile of abdominal fat ratio had higher risk to disease progression in comparison with the highest tertile (HR 2.661, 95% CI 1.122–6.311, P=0.026)

Conclusions: Progression of NTM-LD is associated with body morphotype. Abdominal fat ratio is an independent predictor of progression of NTM-LD.

Keywords: nontuberculous mycobacteria, anthropometry, body composition, abdominal Fats

Student number: 2014 – 22199